

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平11-512399

(43)公表日 平成11年(1999)10月26日

(51) Int.Cl.*	識別記号	F I	
C 0 7 D 239/30		C 0 7 D 239/30	
A 6 1 K 31/00	6 2 9	A 6 1 K 31/00	6 2 9
31/495	6 0 2	31/495	6 0 2
31/505		31/505	
C 0 7 D 239/28		C 0 7 D 239/28	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 55 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平9-511471
(86) (22)出願日	平成8年(1996)8月30日
(85)翻訳文提出日	平成10年(1998)3月2日
(86)国際出願番号	PCT/US96/15108
(87)国際公開番号	WO97/09315
(87)国際公開日	平成9年(1997)3月13日
(31)優先権主張番号	60/003, 109
(32)優先日	1995年9月1日
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	08/581, 473
(32)優先日	1995年12月18日
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人 シグナル ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92121,
サンディエゴ, オバーリン ドライブ
5555

(72)発明者 スト, マーク ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129,
サンディエゴ, ピクルス ストリート
12465

(74)代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 **ピリミジンカルボキサミドおよび関連化合物ならびに炎症状態を処置するための方法**

(57) 【要約】

一般的に抗炎症性剤としての有用性、より特定すると、免疫炎症性疾患および自己免疫疾患の予防および／または処置に対する有用性を有する化合物が開示される。この化合物は、ピリミジンまたはピラジン含有化合物であり、1つの実施態様において、そのカルボキサミドである。炎症状態の予防および／または処置が必要な動物に、本発明の化合物の有効量を、好ましくは薬学的組成物の形態で投与することにより、炎症状態を予防および／または処置する方法もまた、開示される。

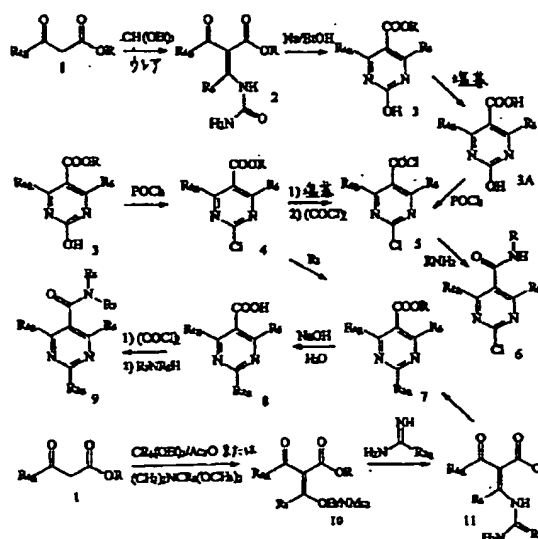


Fig. 1

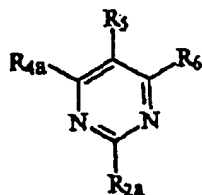
BEST AVAILABLE COPY

(2)

特表平11-512399

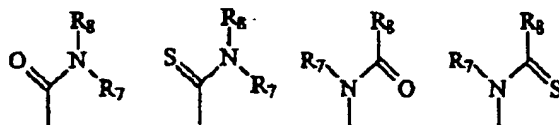
【特許請求の範囲】

1. 以下の構造を有する、その薬学的に受容可能な塩を含む化合物：



ここで

R_5 は、以下の化学部分から選択され：



R_7 は、水素、 $-\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ から選択され；

R_8 は、水素および無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環および C_{4-20} 複素環アルキルから選択され；

R_{2a} は、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環または C_{4-20} 複素環アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NRR}$ 、および $-\text{NRNCOR}$ から選択され；

R_{4a} は、水素、ハロゲン、無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環または C_{4-20} 複素環アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NRR}$ および $-\text{NRNCOR}$ から選択され；そして

R_6 は、水素、ハロゲンおよび無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキルから選択され；

そしてここで

各 R は、独立して、無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環または C_{4-16} 複素環アルキルから選択され；

但し：(a) R_5 が CONR_7R_8 である場合、

(i) R_7 と R_8 は両方が共に水素であるのではなく、

(ii) R_{2a} は $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OR}$ 、および無置換直

(3)

特表平11-512399

鎖もしくは分枝非環式飽和 C_{1-3} アルキル、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ および $-OR$ から選択されず、

(iii) R_{2a} が $-Cl$ であり、かつ R_6 が $-H$ である場合、 R_{4a} は $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ および $-C(CH_3)_3$ から選択されず、

(iv) R_{2a} が $-Cl$ であり、かつ R_{4a} と R_6 との両方が $-H$ である場合、 R_8 は $-CH(CN)C_6H_5$ ではなく、そして

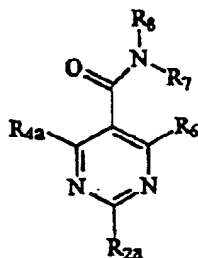
(v) R_{2a} が $-Cl$ であり、かつ R_{4a} が $-Cl$ である場合、 R_6 は $-Cl$ および $-CH_2Cl$ から選択されず；そして

(b) R_5 が $-N(R_7)C(=O)R_8$ である場合、

(i) R_{2a} は $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ および $-N(CH_3)_2$ から選択されず、そして

(ii) R_8 は $-H$ および $-CH_3$ から選択されない。

2. 以下の構造を有する請求項1に記載の化合物：



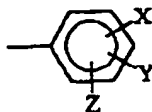
3. R_{4a} が $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ および $-H$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

4. R_{2a} が $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-H$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ および $-NHC_6H_5$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

5. R_6 が $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ および $-Cl$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

6. R_7 が $-H$ および $-CH_3$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

7. R_8 が以下である、請求項2に記載の化合物：



(4)

特表平11-512399

ここでX、YおよびZは同じであっても異なってもよく、そして独立して、水素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NRR}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SOOR}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}$ および $-\text{SOR}$ から選択される。

8. R_{4a} が $-\text{CF}_3$ であり、 R_{2a} が $-\text{Cl}$ である、請求項2に記載の化合物。

9. R_{4a} が $-\text{CF}_3$ である、請求項2に記載の化合物。

10. 前記化合物が、2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)ピリミジンカルボキサミド、5-(3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)フェナシル)-2-メトキシ-4-トリフルオロメチルピリミジン; 4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-トリエチルアンモニウムクロライド-4-トリフルオロメチル-5-N-

-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-シアノ-4-トリフルオロメチル-5-N-[3', 5'-(ビス(トリフルオロメチル)フェニル)]ピリミジンカルボキサミド; 2-ヒドラジノ-4-トリフルオロメチル-5-[N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド; 2-[N-(1-アミノシトラコンアミド)]-4-トリフルオロメチル-5-[N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド; および2-アミノフェニル-4-トリフルオロメチル-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミドから選択される、請求項9に記載の化合物。

11. R_{2a} が $-\text{Cl}$ である、請求項2に記載の化合物。

12. 前記化合物が、5-N-[3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2, 4-ジクロロ-6-メチル-ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-メチル-5-N-[3', 5'-(ビス(トリフルオロメチル)フェニル)]ピリミジンカルボキサミド; 2, 4-ジクロロ-5-N-[3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-5-カルボキサミド; および2

(5)

特表平11-512399

ークロロー4ーフェニルー5ーNー〔3′, 5′ー(ビストリフルオロメチル)フェニル〕ピリミジンカルボキサミドから選択される、請求項11に記載の化合物。

13. R_8 が3, 5ー二置換フェニル部分であり、置換基の両方が電子吸引性基である、請求項2に記載の化合物。

14. 前記置換基の両方が $-CF_3$ である、請求項13に記載の化合物。

15. 前記置換基の少なくとも1つが $-CF_3$ である、請求項13に記載の化合物。

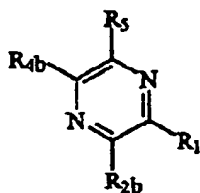
16. R_{4a} が $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C_6H_5$ および $-CH_2C_6H_5$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

17. R_{2a} が $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ および $-CF_3$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

18. R_{2a} が $-Cl$ および $-F$ から選択される、請求項2に記載の化合物。

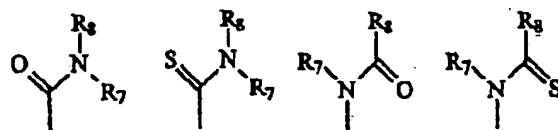
19. R_6 が $-H$ である、請求項2に記載の化合物。

20. 以下の構造を有する、その薬学的に受容可能な塩を含む化合物：



ここで

R_5 は、以下の化学部分から選択され：



R_7 は、水素、 $-CH_3$ 、および $-CH_2C_6H_5$ から選択され；

R_8 は、水素および無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環および C_{4-20} 複素環アルキルから選択され；

(6)

特表平11-512399

R_{2b} は、ハロゲンであり；

R_{4b} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ および無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、

C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環または C_{4-20} 複素環アルキルから選択され；そして

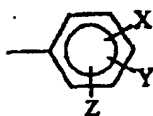
R_1 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ および $-CH_2CH_3$ から選択され；

そしてここで

各 R は、独立して、無置換もしくは置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環または C_{4-16} 複素環アルキルから選択され；

但し R_5 が $-CONR_7R_8$ であり、かつ R_{2b} が $-Cl$ である場合、 R_{4b} と R_1 は両方が共に水素であるのではない。

21. R_{4b} が無置換 C_{1-8} アルキルである、請求項20に記載の化合物。
22. R_{2b} が $-Cl$ および $-F$ から選択される、請求項20に記載の化合物。
23. R_1 が $-H$ および $-CH_3$ から選択される、請求項20に記載の化合物。
24. R_7 が $-H$ および $-CH_3$ から選択される、請求項20に記載の化合物。
25. R_8 が以下である、請求項20に記載の化合物：



ここで X 、 Y および Z は同じであっても異なってもよく、そして独立して、水素、 $-OH$ 、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR$ 、 $-COR$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-NRR$ 、 $-SH$ 、 $-SR$ 、 $-SOOR$ 、 $-SO_3R$ および $-SOR$ から選択される。

26. R_{4b} が $-CF_3$ であり、そして R_{2b} が $-Cl$ である、請求項20に記載の化合物。

27. R_{4b} が $-CF_3$ である、請求項20に記載の化合物。

28. R_{2b} が $-Cl$ である、請求項20に記載の化合物。

29. R_8 が3, 5-二置換フェニル部分であり、置換基の両方が電子吸引性基

(7)

特表平11-512399

である、請求項20に記載の化合物。

30. 前記置換基の両方が $-CF_3$ である、請求項29に記載の化合物。

31. 前記置換基の少なくとも1つが $-CF_3$ である、請求項29に記載の化合物。

32. R_{4b} が $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-C_6H_5$ および $-CH_2C_6H_5$ から選択される、請求項20に記載の化合物。

33. R_1 が $-H$ である、請求項20に記載の化合物。

34. 請求項1～33に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、組成物。

35. 請求項1～33に記載の化合物および薬学的または予防的に受容可能なキャリアまたは希釈剤を含む、組成物。

36. 活性な治療基質としての請求項1～33に記載の化合物の使用。

37. 炎症状態を処置するための薬物の製造のための請求項1～33に記載の化合物の使用。

38. 前記炎症状態が免疫炎症状態である、請求項37に記載の使用。

39. 前記免疫炎症状態が、慢性関節リウマチ、変形性骨関節症、移植拒絶、敗血症、ARDSおよび喘息から選択される、請求項38に記載の使用。

40. 前記免疫炎症状態が慢性関節リウマチである、請求項38に記載の使用。

41. 前記炎症状態が自己免疫疾患である、請求項37に記載の使用。

42. 前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、狼瘡、ブドウ膜炎および慢性肝炎から選択される、請求項41に記載の使用。

43. 前記炎症状態が、外傷、酸化ストレス、細胞死、照射損傷、虚血、再灌流、ガンおよびウイルス感染から選択される、請求項37に記載の使用。

44. 前記炎症状態が移植拒絶である、請求項37に記載の使用。

(8)

特表平11-512399

【発明の詳細な説明】

ピリミジンカルボキサミドおよび関連化合物

ならびに炎症状態を処置するための方法

技術分野

本発明は、一般に、細胞内シグナル伝達および転写因子の活性化をブロックする化合物、ならびに免疫炎症および自己免疫疾患を予防または処置するための方法に関する。

発明の背景

細胞増殖、分化、生体調節分子に対する応答、感染因子および生理的なストレスに必要なシグナルは、遺伝子発現の速度の変化に関与する。このようなシグナル化事象に適切に応答する能力は、細胞および最終的には生物の生存に挑戦する。これらの特異的な遺伝子応答の正常な調節における摂動は、急性および慢性疾患に通じる病原性の事象を生じ得る。

特定の自己免疫疾患または慢性の炎症状態において、T細胞の連続的な活性化は、最終的には、正常組織または器官の自己破壊(self-perpetuating destruction)に導く。これは、接着分子、白血球の走化性、白血球の活性化および炎症の媒体の産生の誘導により生じる。これらのすべての事象は、サイトカインを含む新規のタンパク質の産生について転写のレベルで調節される。サイトカイン、ならびに他の多くの細胞レギュレーターの産生は、転写因子(TF)として公知のタンパク質のファミリーにより制御される。これらの転写因子は、活性化された場合、DNA上の特定の領域に結合し、そして分子スイッチまたはメッセンジャーとして作用して、遺伝子発現を誘導またはアップレギュレートする。これらのTFの活性化は、生理的ストレス、感染因子、および他の生体調節分子を含む種々の外部シグナルにより生じる。一旦原形質膜レセプターが活性化されると、タンパク質キナーゼおよびセカンドメッセンジャーのカスケードが誘導され、次いで、RNAの転写物の産生がおこる。最終結果は、翻訳およびRNA転写物のプロセッシングを介

する前炎症(proinflammatory)タンパク質の産生である。

(9)

特表平11-512399

この活性化システムは、時として非常に粗野である。例えば、外部シグナルの特定のセットは、所定の疾患に応答し得る多くのタンパク質を誘導するための単一の転写因子を生じ得る。それゆえ、活性化されたTFの産物を破壊することによりこのプロセスを調節することは、関連する病理学的なタンパク質の産生を減じ、それにより疾患のコースを停止または逆転させる可能性を有する。

2つの転写因子、NF κ BおよびAP-1は、多くの前炎症サイトカインおよび免疫炎症性の疾患で上昇される関連タンパク質の産生を調節することが示されている。これらのTFは、種々の細胞型でインターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン2 (IL-2)、腫瘍壊死因子- α (TNF α)、インターロイキン-6 (IL-6) およびインターロイキン-8 (IL-8) レベルを調節する。例えば、NF κ Bおよび他の関連複合体は、保護および増殖におけるその産物の機能が、外部刺激に対する細胞の曝露の際に応答する、遺伝子の迅速な誘導に関与する。同様に、AP-1は、T細胞活性化の間、インターロイキン-2 (IL-2) および腫瘍壊死因子 (TNF- α) の転写の調節に有意な役割を有する。さらに、TNF- α およびIL-1は、これらの遺伝子のプロモーター領域の単一のAP-1結合部位を必要とする、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼおよびストロメリシンの遺伝子発現の強力なアクチベーターである。それゆえ、NF κ B および/またはAP-1活性化のインヒビターは、一連のプロテイナーゼの活性を調整的に抑制する。さらに、細胞接着分子がまたこれらのTFにより制御される。これらのすべてのタンパク質が、変形性骨関節炎、移植拒絶、虚血、再灌流傷害、外傷、特定のガンおよびウイルス疾患、ならびに、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、狼瘡および若年性糖尿病のような自己免疫疾患を含む疾患に役割を果たすことが示されている。要約すれば、これらのTFの役割は、特定の刺激についてトランスデューサーとして作用することであり、これは免疫性、炎症性、および急性の相応答を導く。

多くの疾患がタンパク質の不適切な産生により引き起こされるので、従来の治療アプローチは、機能または個々のエフェクタータンパク質の活性を阻害することに焦点を当てていた。これらの処置は必ずしも有効であるとは証明されておらず、時には、多くの所望でない副作用と関連する。それゆえ、免疫炎症疾患およ

(10)

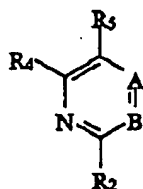
特表平11-512399

び自己免疫疾患の予防および／または処置のための新規の治療に対する必要性が存在する。より詳細には、好ましくは、初期の段階で転写を阻害することにより、免疫炎症疾患および自己免疫疾患に関連するタンパク質の産生を妨げる化合物に対する必要性が存在する。さらに、これらの化合物は、NF κ BおよびAP-1のようなTFの活性化を調節するキナーゼを阻害するべきである。本発明は、これらの要求を満たし、そしてさらなる関連する利点を提供する。

発明の要旨

簡潔には、本発明は、転写因子(TF)、特にNF κ BおよびAP-1の活性化を阻害する化合物を指向し、そしてこれらは特異的なキナーゼのファミリーの阻害を介して機能すると考えられている。これは、IL-1, IL-2, IL-8および／またはTNF α （これらは、慢性関節リウマチ、変形性骨関節炎、関連する自己免疫疾患および組織拒絶のような疾病に関する組織および器官の損傷に寄与する）を含む、多くの前炎症性タンパク質の数の減少を生じる。従って、本発明の化合物は、例えば、移植に関する器官および組織の拒絶の予防に有用である。さらに、本発明の化合物はまた、免疫炎症性疾患および自己免疫疾患の予防および／または処置における有用性を示し、そして抗炎症性因子のような一般的な活性を有する。

本発明の1つの実施態様において、以下の一般的構造(I)を有する化合物を開示する。



(I)

ここで、BがNである場合、AはC-R₆であり、BがC-R₁である場合、AはNであり、そしてR₁、R₂、R₄、R₅、およびR₆は以下の詳細な説明によって定義されるものである。

他の実施態様において、本発明の1つ以上の化合物を薬学的または予防的に受容可能なキャリアまたは希釈剤と組み合わせて含む、薬学的組成物を開示する。

(11)

特表平11-512399

別の実施態様において、それを必要とする温血動物に本発明の化合物を有効量で投与することにより、炎症状態を防止および／または処置するための方法を開示する。このような炎症状態は、免疫炎症状態と自己免疫性疾患との両方を含む。開示された方法の実施において、化合物は好ましくは薬学的組成物の形態で温血動物に投与される。

本発明のこれらまたは他の局面を、添付の図面および以下の詳細な説明を参照して明白にする。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の代表的なピリミジン含有化合物の合成の反応スキームを例示する。

図2は、本発明の代表的なピラジン含有化合物の合成の反応スキームを例示する。

図3は、本発明の代表的な化合物の、NF κ BおよびAP-1の活性化を阻害する能力を例示する。

図4は、本発明の代表的な化合物の、IL-2およびIL-8を阻害する能力を例示する。

図5は、本発明の代表的な化合物の、同種抗原誘発PLN増殖の用量依存性抑制を引き起こす能力を例示する。

発明の詳細な説明

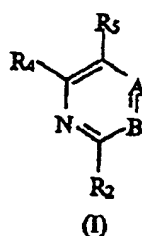
上記で述べたように、本発明の化合物は、転写因子(TF)の活性をブロックし、よって一般的に、抗炎症剤として有用であり、そして免疫炎症性および自己免疫性の疾患を含む(ただしこれらに限定されない)種々の状態の防止および／または治療において有用である。化合物は初期段階において、このような状態または疾患と関連する有害なタンパク質の転写を阻害することにより機能すると考えられる。これは、NF κ BおよびAP-1のようなTFの活性化を調節するキナーゼを阻害することによって達成され则认为られる。これら活性化TFの産生を中絶させることにより、炎症誘発性サイトカインを含む、一連の免疫炎症性および自

(12)

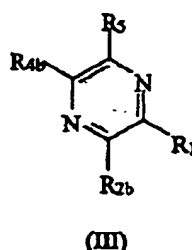
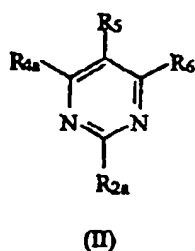
特表平11-512399

己免疫の疾患に関連する病理学的タンパク質の合成は、転写的レベルで効果的にブロックされる。従って、本発明の化合物は、免疫性炎症疾患（例えば、リウマチ性関節炎、骨関節炎、および移植拒絶（組織および器官））、ならびに自己免疫疾患（例えば、複数の硬化症）の防止および処置の両方において活性を有する。

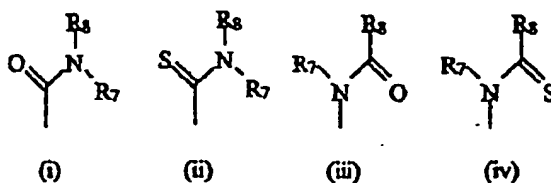
本発明の化合物は、以下の一般的構造（I）によって、一般に表される：



ここで、BがNである場合、AはC-R₆であり、BがC-R₁である場合、AはNであり、そしてR₁、R₂、R₄、R₅、およびR₆は以下で定義されるものである。よって、AがC-R₆であり、かつBがNである場合、構造（I）は構造（II）を有するピリミジン含有化合物であり、そしてAがNでありかつBがC-R₁である場合、構造（I）は構造（III）を有するピラジン含有化合物である：



上記の構造（I）、（II）および（III）において、R₅は以下の化学部分（i）～（iv）から選択される。



ここで

R₇は、水素、-CH₃、および-CH₂C₆H₅から選択され；そして

(13)

特表平11-512399

R_8 は、水素、ならびに無置換、または置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、および C_{4-16} 複素環アルキルから選択される。

本発明の化合物は、構造 (I) の化合物の薬学的および予防的に受容可能な塩をさらに含む。構造 (I) の化合物はプロトン供与基 (例えばカルボン酸基) および/またはプロトン受容基 (例えば、アミノ基のような遊離の孤立電子対を有する窒素原子を有する基) を含み得、そして構造 (I) の化合物の塩は本発明の実施において形成されて、使用され得る。従って、本発明の化合物は、塩基添加塩 (すなわちプロトン供与基の塩) の形態または酸添加塩 (すなわちプロトン受容基の塩) の形態であり得、ならびにそれらの遊離酸または遊離塩基の形態であり得る。

本発明の遊離塩基アミノ化合物の酸添加塩は、当該分野で周知の方法によって調製され得、有機酸または無機酸から形成され得る。適切な有機酸は、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、およびコハク酸が挙げられる。適切な無機酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、および硝酸が挙げられる。本発明の遊離酸カルボン酸化合物の塩基添加塩はまた、当該分野で周知の方法によって調製され得、有機または無機塩基から形成され得る。よって、本発明の化合物はまた、無機塩基 (例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、

亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムなどの水酸化物または他の塩)、ならびに置換アンモニウム塩のような有機塩基から誘導される塩を含む。

本明細書中で使用されるように、上記の用語は以下の意味を有する：

「 C_{1-8} アルキル」は、1～8個の炭素原子を含む、直鎖または分枝、環式または非環式、飽和または不飽和の炭素鎖である。1つの実施態様において、 C_{1-8} アルキルは、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、 n -ペンチルおよび n -ヘキシルから選択される、完全飽和な直鎖アルキルである。他の実施態様において、 C_{1-8} アルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチレンシクロプロピル、およびメチレンシクロヘキシルから選択される (

(14)

特表平11-512399

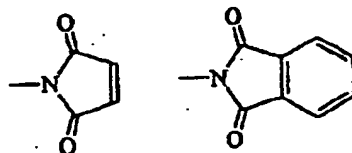
ただしこれらに限定されない) 完全飽和な環式アルキルである。また他の実施態様において、 C_{1-8} アルキルは、イソプロピル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、イソペンチル、およびイソヘキシルから選択される(ただしこれらに限定されない) 完全飽和な分枝アルキルである。またさらに他の実施態様において、 C_{1-8} アルキルは、エチレニル、プロピレニル、1-ブテニル、1-ペンテニル、および1-ヘキセニルから選択される(ただしこれらに限定されない) 不飽和直鎖アルキルである。

「 C_{6-12} アリール」は、6～12個の炭素原子を有する芳香族部分である。1つの実施態様において、 C_{6-12} アリールは、フェニル、テトラリニル、およびナフタレニルから選択される(ただしこれらに限定されない)。好ましい実施態様において、 C_{6-12} アリールはフェニルである。

「 C_{7-12} アラルキル」は、7～12個の炭素原子を有し、脂肪族単位および芳香族単位の両方を有するアレーンである。1つの実施態様において、 C_{7-12} アラルキルは、ベンジル、エチルベンジル、プロピルベンジル、およびイソブチルベンジルから選択される(ただしこれらに限定されない)。

「 C_{3-12} 複素環」は、1種以上の原子から作られる環を有し、3～12個の炭素原子を有する化合物である。1つの実施態様において、 C_{3-12} 複素環は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびプリニルから選択される(ただしこれらに限定されない)。他の実施態様において、 C_{3-12} 複素環は以下の構造

を有する：

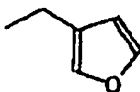


「 C_{4-16} 複素環アルキル」は、 C_{1-8} アルキルに結合する C_{3-12} 複素環を有する化合物である。1つの実施態様において、 C_{4-16} 複素環アルキルは以下の構造を有

(15)

特表平11-512399

するメチレンフランである：



「置換」 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、または C_{4-16} 複素環アルキルは、ハロゲン（-F、-Cl、-Br、および-Iを含む）、-OH、-R、-OR、-COOH、-COOR、-COR、-CONH₂、-NH₂、-NHR、-NRR、-SH、-SR、-SOOR、-SO₃R、および-SORから選択される置換基で置換される1つ以上の水素を有する C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、または C_{4-16} 複素環アルキルであり、ここで現れた各Rは、上記で定義された無置換または置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、または C_{4-16} 複素環アルキルから独立して選択される。1つの実施態様において、置換 C_{1-8} アルキルは、-CF₃および-C₂F₅を含む（がこれらに限定されない） C_{1-8} ハロアルキルである。

上記の構造（II）において、 R_{2a} は、ハロゲン、無置換、または置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、もしくは C_{4-16} 複素環アルキル、-CN、-OR、-NHR、-NRR、および-NRNCORから選択され、ここで現れた各Rは、上記で定義された無置換または置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、または C_{4-16} 複素環アルキルから独立して選択される。1つの実施態様において、 R_{2a} は、-Cl、-F、-CN、および-CF₃から選択される。

上記の構造（III）において、 R_{2b} は、-Clまたは-Fのようなハロゲンである。

上記の構造（II）において、 R_{4a} は、水素、ハロゲン、無置換または置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、もしくは C_{4-16} 複素環アルキル、-CN、-OR、-NHR、-NRR、および-NRNCORから選択され、ここで現れた各Rは、上記で定義された、無置換または置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、もしくは C_{4-16} 複素環アルキルから独立して選択される。1つの実施態様において、 R_{4a} は、水素、-CH₃、-CF₃、-C₂F₅、-C₂H₅、-C₆H₅、および-CH₂C₆H₅から選択される。

(16)

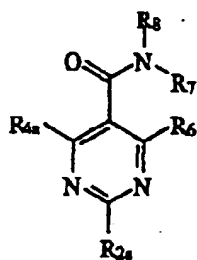
特表平11-512399

上記の構造 (III) において、 R_{4b} は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、および無置換または置換 C_{1-8} アルキル、 C_{6-12} アリール、 C_{7-12} アラルキル、 C_{3-12} 複素環、もしくは C_{4-16} 複素環アルキルから選択される。

上記の構造 (I) および (II) において、 R_6 は、水素、ハロゲン、および無置換または置換 C_{1-8} アルキル（これは、 C_{1-8} ハロアルキル（ $-CF_3$ および $-C_2F_5$ のような）を含む（ただしこれらに限定されない））から選択される。1つの実施態様において、 R_6 は、水素、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CH_3$ 、および $-CF_3$ から選択される。

上記の構造 (I) および (III) において、 R_1 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ および $-C_2H_5$ から選択される。

1つの実施態様において、本発明の化合物は上記の構造 (II) を有し、ここで R_1 は、化学部分 (i) である。この実施態様において、本明細書中に開示される化合物は以下の構造 (IV) を有する：



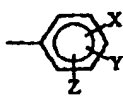
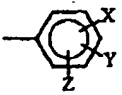
(IV)

ここで R_{2a} 、 R_{4a} 、 R_6 、 R_7 、および R_8 は上記で定義されたものである。好ましい実施態様において、構造 (IV) の代表的化合物は、以下の表 1 に示した R_{2a} 、 R_{4a} 、 R_6 、 R_7 、および R_8 部分を含む。

(17)

特表平11-512399

表 1
構造 (IV) の化合物

R_{2a}	R_{4a}	R_4	R_7	R_8
-Cl	-CF ₃	-H	-H	
-OCH ₃	-Cl	-CF ₃	-CH ₃	
-H	-F	-CH ₃		
-N(CH ₃) ₂	-CH ₃	-Cl		
-CF ₃	-H			
-CN	-C ₂ F ₅			
-NHNH ₂				
-NHPh				

ここでX, YおよびZは、同一であるかまたは異なり、そして水素、-OH、-R、-OR、-COOH、-COOR、-COR、-CONH₂、-NH₂、-NHR、-NRR、-SH、-SR、-SOOR、-SO₃R、お

よび-SORから独立して選択され、ここで現れた各Rは、無置換または置換C₁₋₈アルキル、C₆₋₁₂アリール、C₇₋₁₂アラルキル、C₃₋₁₂複素環、またはC₄₋₁₆複素環アルキルから独立して選択される。

上記の表 1 に開示された化合物の好ましい実施態様において、X、YおよびZは、同一であるかまたは異なり、そして-H、-Cl、-F、-CF₃、-OH、-CH₃、および-OCH₃から独立して選択される。さらに好ましい実施態様において、R₈は、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル部分または3-トリフルオロメチル-5-ハロ-フェニル部分である。

上記で述べたように、本発明の 1 つの実施態様において、化合物は構造 (II) を有する。この実施態様の 1 つの局面では、R_{4a}は-CF₃であり、かつR_{2a}は-Clである。このような化合物には以下が挙げられる (ただしこれらに限定されない) : 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3',5'-ビストリフルオロメチルフェニ

(18)

特表平11-512399

ル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(4'-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(フェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(シクロヘキシル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 4', 5'-トリクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(ベンジル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(4'-(2', 1', 3'-ベンゾチアジアゾール)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロ-6'-ヒドロキシフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(5'-(3'-メチルイソキサゾール)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3'-N-アシル-4'-フルオロアニリン)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3-トリフルオロメチル-5'-エトキシカルボニルフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3'-トリフルオロメチル-5-(カルボキサミド)フェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)-N-(メチル)ピリミジンカルボキサミド; および2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)-N-(ベンジル)ピリミジンカルボキサミド。

本実施態様の他の局面において、 R_{4a} は $-CF_3$ であり、かつ R_{2a} は $-Cl$ 以外の部分(moiety)である。このような化合物には以下が挙げられる(ただしこれらに限定されない): 2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ビストリフルオロメチル)ピリミジンカルボキサミド; 5-(3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メトキシ-4-トリフルオロメチルピリミジン; 4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-トリエチルアンモニウムクロライド-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2-シアノ-4-トリフルオロメチル-5-

(19)

特表平11-512399

-N-[3',5'-(ビストリフルオロメチル)フェニル]ピリミジンカルボキサミド; 2-ヒドラジノ-4-トリフルオロメチル-5-[N-(3',5'-ジクロロフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド]; 2-[N-(1-アミノシトラコンアミド)]-4-トリフルオロメチル-5-[N-(3',5'-ジクロロフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド]; および2-アミノフェニル-4-トリフルオロメチル-N-(3',5'-ジクロロフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド。

この実施態様のまた別の局面において、 R_{2a} は-Clであり、かつ R_{4a} は- CF_3 以外の部分である。このような化合物には以下が挙げられる（ただしこれらに限定されない）：5-N-(3',5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジンカルボキサミド; 2-クロロ-4-メチル-5-N-(3',5'-ビストリフルオロメチル)フェニル)ピリミジンカルボキサミド; 2,4-ジクロロ-5-N-(3',5'-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン-5-カルボキサミド; および2-クロロ-4-フェニル-5-N-(3',5'-ビストリフルオロメチル)フェニル)ピリミジンカルボキサミド。

他の実施態様において、本発明の化合物は上記の構造 (III) を有する。この実施態様の1つの局面において、 R_1 は、水素、- CH_3 、および- CF_3 から選択される。このような化合物は、上記に開示されたピリミジン含有化合物に対応するピラジン含有化合物を含む（ただしこれらに限定されない）。構造 (III) の1つの実

施態様において、 R_{2b} は-Clであり、かつ R_{4b} は- CF_3 であり、かつ R_5 は上記の構造 (i) の部分である。

上記の構造 (I) の範囲内の少数の化合物は、以前に開示されており、そして／または市販されている。しかしながら、このような化合物は、本発明の有用性に関係ないか、または有用性が認められない。従って、構造 (I) の範囲内の化合物であって有用性を認められるものは、構造 (I) の新規な化合物から特に除外される。しかしながら、このような化合物が本発明の有用性について開示されない範囲で、これらは本発明の種々の方法に含まれる。

この目的のために、本発明な新規な化合物は、上記の構造 (IV) が、以下の場

(20)

特表平11-512399

合である化合物を含まない： R_7 および R_8 が共に水素であり、そして： R_{2a} が無置換で、直鎖または分枝、非環式の飽和 C_{1-3} アルキル（すなわち $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_2CH_3$ 、および $-CH(CH_3)_2$ ）、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、および $-OR$ であり、ここで R は上記で定義されたものである）である場合。同様に、構造（IV）の新規な化合物は以下の条件を必要とする：（a） R_{2a} が $-Cl$ であり、かつ R_6 が $-H$ である場合、 R_{4a} は $-CF_3$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、または $-C(CH_3)_3$ のいずれでもない；（b） R_{2a} が $-Cl$ であり、かつ R_{4a} および R_6 が共に $-H$ である場合、 R_8 は $-CH(CN)C_6H_5$ でも $-(CH_2)_5CH_3$ でもない；そして（c） R_{2a} が $-Cl$ であり、かつ R_{4a} が $-Cl$ である場合、 R_6 は $-Cl$ でも $-CH_2Cl$ でもない。

本発明の新規な化合物はまた、 R_5 が部分（iii）であって、そして（a） R_{2a} が $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、または $-N(CH_3)_2$ であるか、あるいは（b） R_8 が $-H$ 、または $-CH_3$ である場合の構造（II）の化合物を含まない。

さらに、 R_5 が成分（i）である場合の構造（III）の新規な化合物は、以下の条件を必要とする： R_{2b} が $-Cl$ である場合、 R_{4a} および R_1 が共に水素であるのではない。

本発明の化合物は、有機合成業者により公知の技術ならびに本明細書中で開示された合成経路で作られ得る。簡便さの目的のために、化合物はピリミジン含有（構造（II））化合物とピラジン含有（構造（III））化合物とに以下に示すように分離される。本発明のピリミジン含有化合物は、図1の反応スキームによって例示されるように調製され得る。一般に、市販の β -ケトエステル1を、ウレアとトリエチルオルトホルメート（または置換オルトホルメート）との混合物を

共に高温（75～110℃）に加熱して、ウレイド誘導体2を得る。この中間体をナトリウムエトキシドのようなナトリウムアルコキシドでアルコール溶媒中35～100℃で処理して、2-ヒドロキシピリミジンエステル3を得、これをホスホラスオキシクロシリドのような塩素化試薬で高温（75～120℃）で処理して、2-クロロピリミジンエステル4を生じる。2-ヒドロキシピリミジンエステル3はまた、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または炭酸カリウムのような穏やかな塩基で処理して、対応する酸3Aを得、次いでこれをホスホラスオキシクロシリドまた

(21)

特表平11-512399

はチオニル塩化物のような塩素化試薬で不活性溶媒またはニート中25～75℃で、酸塩化物5に転化する。構造6の化合物は、当該分野で公知の標準的条件を使用して、炭酸カリウムまたはジメチルアミノピリジン(DMAP)のような塩基の存在下で、メチレンクロライドまたはEtOAcのような非プロトン性溶媒中で、25～40℃で、酸塩化物5をアミンと反応させて、次いで標準的後処理をして調製され得る。

あるいは、本発明のピリミジン含有化合物はまた、以下の組み合わせ手順により作られ得る。市販のおよび／または容易に合成されるアミン、アニリン、および関連する化合物は、塩基性のAmberlyst21樹脂の存在下でEtOAc中で酸塩化物5と反応され得る。反応は50 μ Lの水でクエンチされ、そして最終生成物は有機層中に得られて、濃縮される。この手順は96ウェル(1 mLの深いウェル)プレート中で実施され得、最終生成物は乾燥粉末として単離される。TLC分析が各化合物について実施されて純度を示し、そしてGC/MSおよびHPLC分析は所望の生成物が合成されたこと(質量スペクトル分析、分子量)、そして80%以上の純度であることを表す。この方法によって、80種のピリミジン含有化合物を1つの96ウェルプレート中で同時にルーチン的に合成し得る。

さらに、化合物4は非プロトン性溶媒中で常温で種々の求核性試薬と反応して、誘導体7を提供する。これらの化合物は塩基で加水分解されて、構造8を有する化合物を生じ得る。構造8の化合物は、上記の酸塩化物に転化され得、そして上記の組み合わせ手順を含む公知の条件を使用して、種々のアミンと反応して、構造9を有する化合物を生じる。あるいは、構造7の化合物はまた、 β -ケトエステル1を、連続的様式で、DMF中でトリエチルオルトホルメートおよび無水酢酸またはN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させて、中間体10を

生じることにより調製され得る。中間体10をアルコール性溶媒中で種々のアミンと反応させて、中間体11を得、これに塩基を添加して構造7の化合物を得る。

構造(III)のピラジン含有化合物は、図2の反応スキームで例示されるように調製され得る。これらの化合物の合成は、容易に入手可能なピルビン酸誘導体

(22)

特表平11-512399

12を用いて開始され得る。これらの化合物は、アルコール性溶媒（MeOHのような）中、酸（HClのような）の存在下、室温（25～60℃）で、市販の2-シアノ-1, 2-ジアミノ-2-置換エタン13と縮合されて、構造14のシアノピラジンを提供する。次いでピラジンは、高温（70～110℃）で水中の水酸化ナトリウムのような強塩基、または塩酸のような強酸を使用して、対応するカルボン酸15に変換され得る。これらのカルボン酸は次いで、POCl₃またはSOCl₂のような塩素化試薬を使用して5-クロロ-2-カルボニル酸塩化物誘導体16に変換され得る。化合物16を室温で、EtOAcまたはCH₂Cl₂のような不活性溶媒中で、種々のアミンまたはアニリンで処理して、構造17の化合物を提供する。

構造15のカルボン酸はまた、25～60℃の温度で、SOCl₂およびMeOHで処理して、ヒドロキシエステル18に変換され得る。化合物18をDMFの存在下でSOCl₂およびPOCl₃のような塩素化試薬で処理してクロロエステル19を得る。化合物19はまた、MeOHのようなプロトン性(an a protic)溶媒中で、炭酸カリウムのような穏やかな塩基を使用して、次いで室温でメチレンクロライドのような不活性溶媒中でオキサリルクロライドのような塩素化試薬で処理して、酸塩化物16に変換し得る。

本発明のピラジン含有化合物はまた、記載のような適切な組み合わせ技術によって合成され得る。つまり、市販のおよび／または容易に合成されるアミン、アニリンおよび関連する化合物を、塩基性Amberlyst 21樹脂の存在下でEtOAc中で酸塩化物16と反応させ得る。反応は50 μLの水でクエンチされ、そして最終生成物は有機層中に得られて、濃縮される。この手順は96ウェル（1 mLの深いウェル）プレート中で実施され得、最終生成物は乾燥粉末として単離される。TLC分析が各化合物について実施されて純度を示し、そしてGCおよびHPLC分析は所望の製品が合成されたこと（質量スペクトル分析、分子量）、そして80%以上の純度であることを表す。この方法によって、80種のピラジン含有化合物を1つの96ウェルプレート中で同時にルーチン的に合成し得る。

一旦合成された、本発明の化合物は、当業者に公知の種々の技術により温血動物への投与のために処方され得る。一つの実施態様として、この化合物は、予防または治療用途の薬学的組成物の形態であり、そして少なくとも一つの本発明の

(23)

特表平11-512399

化合物を薬学的に受容可能なキャリアーまたは希釈剤と組合せて含有する。この化合物は、動物への投与において、問題の状態を予防または処置するのに効果がある量で組成物の中に存在する。好ましくは、組成物は、本発明の化合物を、投与経路に依存して、一回の投薬あたり0.01～250 mgの範囲の量で、そしてより好ましくは1～60 mgの量で含む。投与に適切な濃度、投薬量および方法は、当業者によって容易に決定され得る。

適切なキャリアーまたは希釈剤は、処方分野の当業者によく知られている。液体の溶液として処方された組成物について、受容可能なキャリアーまたは希釈剤は、生理食塩水または無菌水を含み、そして任意に抗酸化剤、緩衝液、静菌剤および他の一般的な添加剤を包含し得る。本発明の組成物はまた、本発明の化合物に加えて、希釈剤、分散剤および界面活性剤 (surface active agent)、結合剤ならびに潤滑剤を含有する、丸薬、カプセル、顆粒または錠剤として処方され得る。当業者はさらに、本発明の化合物を任意の適切な方法によって、そしてRemington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro編、Mack Publishing Co., Easton、PA、1990 (本明細書中で参考として援用される) に開示されるような容認された実施に従って処方し得る。

その他の実施態様では、本発明は種々の状態を予防または処置する方法を提供する。このような方法は、その状態を予防または処置するのに十分な量で、本発明の化合物をそれを必要とする温血動物に投与することを含む。このような方法は、好ましくは上記に開示したような組成物の形態での、本発明の化合物の全身投与を含む。本明細書で使用されるように、全身投与は経口および非経口 (parental) の投与方法を含む。経口投与に適切な薬学的組成物は、粉末、顆粒、丸薬、錠剤およびカプセルならびに液体、シロップ、懸濁剤および乳剤を含む。これらの組成物はまた、香料、防腐剤、懸濁剤、増粘剤および乳化剤、そして薬学的に受容可能な他の添加剤を包含し得る。非経口投与では、本発明の化合物は、本発明の化合物に加えて、緩衝液、抗酸化剤、静菌剤および通常このような溶液で使

用される他の添加剤を含有し得る、水性の注射可能な溶液に調製され得る。

上記で述べられたように、本発明の化合物は、広く種々の障害、疾患および／または病気を予防あるいは処置するために使用され得る。特に、この化合物は、リウマチ性関節炎、変形性関節症、組織および／または器官の移植の拒絶反応、敗血症、ARDS、ぜん息、トラウマ、酸化性のストレス、細胞死、照射による損傷、虚血、再灌流、癌、ウイルス感染、および自己免疫疾患（例えば、乾癬、炎症性腸疾患、糸球体腎炎、狼瘡、ブドウ膜炎および慢性肝炎）の予防または処置のために温血動物へ投与され得る。

本発明の化合物は、公知および容認された技術によって、それらの予防的および／または治療的に活性な薬剤として作用する能力についてスクリーニングされ得る。例えば、この化合物は、この化合物の抗炎症性および免疫抑制剤特性を示すインビトロおよび／またはインビボのアッセイで評価され得る。この目的で、このような化合物は、化合物の、NF κ BおよびAP-1の活性化を予防する能力を決定する多くのセルベース（cell-base）アッセイでまず評価され得る（実施例56を参照のこと）。次に、この化合物の、サイトカインのレベル（IL-2およびIL-8など）（これは、特定の病気状態で上昇することが知られる）を低減する能力が決定され得る（実施例57を参照のこと）。そして、この化合物は、炎症および免疫抑制の齧歯類モデルを含む、適切な動物モデルによって評価され得る（実施例58を参照のこと）。

例えば、免疫抑制剤およびリウマチ性関節炎（RA）の処置のために効用を有する他の薬剤の場合、多数の研究がこのような薬剤の活性について実行されていることに留意するべきである。この目的で、シクロスポリンAは、1970年代後期以来、セカンドライン（second-line）の薬として臨床試験で使用され、そして活性RAを有する患者だけに使用すべきことが推奨されている。このように、実施例58は、シクロスポリンAを陽性のコントロールとして使用して実行した。近年のこのような免疫抑制剤のレビューは、それについて関連のアッセイを含み、R. P. Carlson in Exp. Opin. Invest. Drugs 4(9):853-859, 1995に記載されている（引用文献を含め、その全体を本明細書中で参考として援用する）。

以下の実施例は、例示の目的で示されるが限定する目的ではない。

(25)

特表平11-512399

実施例

以下の実施例を要約すると、実施例 1 - 5 4 は本発明の代表的な化合物およびその中間生成物の合成を開示する；実施例 5 5 は、代表的な化合物の組み合わせた化学的技術による合成を開示する；実施例 5 6 - 5 7 は本発明の代表的な化合物の NF κ B、AP-1 および サイトカイン を阻害する能力を開示する；そして実施例 5 8 は、本発明の代表的な化合物の移植片対宿主疾患および接触感受性モデルの両者における活性を開示する。

実施例 1

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-[3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジンカルボキサミド

3, 5-ビストリフルオロメチルアニリン (0.20 g, 0.92 mmol)、Amberlyst A-21 イオン交換樹脂 (0.02 g) の EtOAc (5 ml) 中の混合物に、2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライド (0.27 g, 1.13 mmol) の EtOAc (5 ml) 溶液を加えた。混合物を 0.5 時間攪拌し、次に水 (20 ml) で反応を停止した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧下にて除去した。得られたオイルを EtOH/H₂O から再結晶して、白色固体として表題化合物 (0.21 g、収率 53%) を得た。融点 162-163°C。

実施例 2

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-

N-(4'-トリフルオロメチルフェニル)ピリミジンカルボキサミド

3, 5-ビストリフルオロメチルアニリンの代わりの 4-トリフルオロメチルアニリン (0.1 g, 0.41 mmol) および酸クロライド (0.10 g, 0.41 mmol) を用いたこと以外は、実施例 1 に記載のように表題化合物を調製し、収率 24% を得た。融点 172-173°C。

実施例 3

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-

5-N-(フェニル)ピリミジンカルボキサミド

アニリン (0.04 g, 0.39 mmol) および酸クロライド (0.22 g, 0.90 mmol)

(26)

特表平11-512399

を用いたこと以外は、実施例1に記載のように表題化合物を調製し、収率62%を得た。融点108-181℃。

実施例4

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-

5-N-(シクロヘキシル)ピリミジンカルボキサミド

シクロヘキシルアミン (0.02 g, 0.18 mmol) および酸クロライド (0.05 g, 0.22 mmol) を用いたこと以外は、実施例1に記載のように表題化合物を調製し、収率33%を得た。融点150-151℃。

実施例5

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-

5-N-(ベンジル)ピリミジンカルボキサミド

ベンジルアミン (0.09 g, 0.92 mmol) および酸クロライド (0.25 g, 1.0 mmol) を用いたこと以外は、実施例1に記載のように表題化合物を調製し、収率78%を得た。融点152-153℃。

実施例6

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-

5-N-(3',4',5'-トリクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド

3,4,5-トリクロロアニリン (0.15 g, 0.61 mmol) および酸クロライド

(0.15 g, 0.61 mmol) を用いたこと以外は、実施例1に記載のように表題化合物を調製し、収率55%を得た。融点200-201℃。

実施例7

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-

5-N-(4-(2',1',3'-ベンゾチアジアゾール))ピリミジンカルボキサミド

4-アミノ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール (0.01 g, 0.07 mmol) および酸クロライド (0.025 g, 0.10 mmol) を用いたこと以外は、実施例1に記載のように表題化合物を調製し、収率60%を得た。融点179-180℃。

実施例8

2-クロロ-4-トリフルオロメチル- 5-N-(3',5'-ジクロロ-

(27)

特表平11-512399

6'-ヒドロキシフェニル) ピリミジンカルボキサミド

3, 5-ジクロロ-6-ヒドロシアニン (0.02 g, 0.11 mmol) および酸クロライド (0.04 g, 0.16 mmol) を用い、そしてクロマトグラフィー (SiO₂, 1 : 1 ヘキサン/EtOAc) により精製したこと以外は実施例 1 に記載のように表題化合物を調製し、化合物を収率10%で得た。融点211-213℃。

実施例 9

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-

5-N-[5'-(3'-メチル-イソオキサゾール)]ピリミジンカルボキサミド

5-アミノ-3-メチルイソオキサゾール (0.02 g, 0.17 mmol) および酸クロライド (0.03 g, 0.10 mmol) を用いたこと以外は、実施例 1 に記載のように表題化合物を調製し、収率75%を得た。融点170-171℃。

実施例 10

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3'-N-アシル-4'-フルオローアニリン) ピリミジンカルボキサミド

2-フルオロ-5-ニトロアニリン (1.97 g, 12.60 mmol) およびAc₂O/ピリジンの1 : 1混合物 (20 ml) の溶液を18時間攪拌した。得られた沈澱を濾過し、MeOHで洗浄し、N-アシル-2-フルオロ-5-ニトロアニリンを得た。

N-アシル-2-フルオロ-5-ニトロアニリン (0.99 g, 5.00 mmol) をEtOH (25 ml) に溶解し、そして10%のPd/C (0.12 g) を加え、溶液をH₂下にて5時間攪拌した。懸濁液をセライトで濾過し、濾液を乾燥するまでエバポレートした。得られたオイルをクロマトグラフィー (SiO₂, 1 : 3 ヘキサン/EtOAc) し、黄色オイルとして3-N-アシル-4-フルオローアニリンを得た。次に、このアニリン誘導体を2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライドと実施例 1 に記載のように結合させ、表題化合物を収率47%で得た。融点126-127℃。

実施例 11

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3'-トリフルオロメチル-5'-カルボキサミドフェニル) ピリミジンカルボキサミド

(28)

特表平11-512399

3-ニトロ-5-トリフルオロメチル安息香酸 (1.00 g, 4.25 mmol) の CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液に、塩化オキサリル (1.45 g, 13.8 mmol) を加え、続いてDMF (3滴) を加えた。すぐに発生ガスを排出し、反応物を18時間攪拌した。溶媒を減圧下にて除去し、得られたオイルをTHF (80 ml) に溶解し、0℃に冷却した。冷却した溶液に、THF (15 ml) 中の NH_4OH (22 ml) を滴下し、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮してTHFを除去し、そして得られた沈澱を濾過し、乾燥した。固体をEtOH (25 ml) に溶解し、10%Pd/C (0.12 g) を加え、そして懸濁液を H_2 のブランケット下で15時間攪拌した。反応物はセライトで濾過し、そして濾液を乾燥するまでエバポレートし、黄色オイルとして3-カルボキサミド-5-トリフルオロメチルアニリンを得た。次に、この化合物を2-クロロ-4-

トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライドと実施例1に記載のように結合させ、表題化合物を収率55%で得た。融点218-219℃。

実施例 1 2

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3'-トリフルオロメチル-5'-エトキシカルボニルフェニル) ピリミジンカルボキサミド

3-ニトロ-5-トリフルオロメチル安息香酸 (0.36 g, 1.53 mmol) の CH_2Cl_2 (20 ml) 溶液に、塩化オキサリル (0.58 g, 4.60 mmol) を加え、続いてDMF (3滴) を加えた。すぐに発生ガスを排出し、反応物を18時間攪拌した。溶媒を減圧下にて除去し、得られたオイルをTHF (80 ml) に溶解し、0℃に冷却した。冷却した溶液に、THF (15 ml) 中のEtOH (5 ml) を加え、混合物を室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮してTHFを除去し、そして得られた沈澱を濾過し、乾燥した。固体をEtOH (25 ml) に溶解し、10%Pd/C (0.12 g) を加え、そして懸濁液を H_2 のブランケット下で15時間攪拌した。反応物をセライトで濾過し、そして濾液を乾燥するまでエバポレートし、黄色オイルとして3-エトキシカルボニル-5-トリフルオロメチルアニリンを得た。次に、この化合物を2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライドと上記に記載のように結合させ、表題化合物を収率12%で得た。融点67-71℃。

実施例 1 3

(29)

特表平11-512399

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-

(3',5'-ジクロロフェニル)-5-N-(メチル)ピリミジンカルボキサミド

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド (0.086 g, 0.23 mmol) のDMF (20 ml) 溶液に、NaH (0.02 g, 0.53 mmol) を加えた。反応物を室温で0.3時間攪拌し、次にMeI (0.100 ml, 1.61 mmol) を加え、さらに2時間攪拌を続けた。溶液を2 N HClで酸性化し、そしてEtOAc (3倍) で抽出した。混合有機層をMgSO₄上で乾燥し、

濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。得られたオイルをクロマトグラフィー (SiO₂, 7 : 1 ヘキサン/EtOAc) し、白色固体として表題化合物を (収率6%) 得た。融点124-125℃。

実施例 1 4

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-

(3',5'-ジクロロフェニル)-5-N-(ベンジル)ピリミジンカルボキサミド

MeOH (35 ml) 中のベンズアルデヒド (1.04 g, 9.40 mmol)、3,5-ジクロロアニリン (1.71 g, 10.60 mmol)、およびHOAc (0.20 ml) の混合物を0℃に冷却した。次に、NaBH₃CN溶液 (28.0 ml, 28.0 mmol, 1.0 MのTHF溶液) をシリンジポンプにより0.25時間にわたって滴下した。溶液をさらに、0℃で0.3時間、次に室温で18時間攪拌した。過剰のNaBH₃CNをHClでクエンチし、そして溶媒を減圧下にて除去した。得られたオイルはEtOAc/H₂Oに溶解し、NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて溶媒を除去した。得られたオイルをクロマトグラフィー (SiO₂, 15 : 1 ヘキサン/EtOAc) で精製し、白色固体としてN-ベンジル-3,5-ジクロロアニリンを得た。次に、この化合物を2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライドと記載のように結合させ、クロマトグラフィー (SiO₂, 9 : 1 ヘキサン/EtOAc) で精製し、白色発泡体として表題化合物 (収率15%) を得た。融点102-104℃。

実施例 1 5

5-N-[3',5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-

(30)

特表平11-512399

2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジンカルボキサミド

5-カルベトキシ-6-メチルウラシルを、文献 (Lamon, J. Het. Chem., 26 1, 1969) に記載のように調製した。融点180-182℃。次いでエチルエステルを2-ヒドロキシ-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸について記載されている

ように加水分解し、2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸を収率95%で得た。融点>230℃。

2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸をPOCl₃と共に加熱還流した。反応混合物を濃縮し、蒸留により2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボニルクロライドを得た (沸点70-80℃、1.5 mm/Hg)。2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボニルクロライド (0.15 g、0.67 mmol) は、直ちに3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (0.15 g、0.67 mmol) と実施例1に記載の方法と同様の方法で反応させ、表題化合物 (0.06 g、出発2, 4-ジヒドロキシ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸に基づいて収率24%) を得た。融点174-176℃。

実施例 1 6

2, 4-ジクロロピリミジン-5-カルボニルクロライド

表題化合物を、文献 (SmithおよびChristensen, J. Org. Chem., 20:829, 1955) で記載されたように、2, 4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸から出発して調製した。上記化合物は、蒸留して収率46%で得た。沸点90-100℃ (1.5 mm/Hg)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.29。

実施例 1 7

エチルウレイドメチレンアセトアセテート

エチルアセトアセテート (200 g、1.54 mol)、尿素 (105 g、1.54 mole) およびオルトギ酸トリエチル (228 g、1.54 mol) の混合液を、140℃、N₂下にて22時間加熱した。反応混合物を冷却し、濾過して表題化合物を収率51% (156 g) で得た。融点173-174℃。

実施例 1 8

エチルウレイドメチレンベンゾイルアセテート

(31)

特表平11-512399

エチルベンゾイルアセテート (30 g、156 mmol) を用いたこと以外は、実施例 17 に記載のように表題化合物を調製し、収率21% (12 g) を得た。融点124-126℃。

実施例 19

エチル 2-ヒドロキシ-4-メチルピリミジン-5-カルボキシレート
エチルウレイドメチレンアセトアセテート (50 g、250 mmol) NaOEt (22.1 g、325 mmol) の EtOH (500 ml) 溶液を室温、N₂ 下にて 3 日間攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥し、ナトリウム塩として表題化合物を収率88% (45 g) で得た。融点>220℃ (分解)。

実施例 20

エチル 2-ヒドロキシ-4-フェニルピリミジン-5-カルボキシレート
エチルウレイドメチレンベンゾイルアセテート (12 g、45 mmol) を用いたこと以外は、実施例 19 に記載のように表題化合物を調製し、収率15% (6 g) を得た。融点>260℃ (分解)。

実施例 21

エチル 2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボキシレート
エチル 2-ヒドロキシ-4-メチルピリミジン-5-カルボキシレート (5 g、27.5 mmol) および POCl₃ (84 g、550 mmol) の溶液を N₂ 下にて 1 時間加熱環流した。反応物を冷却し、濃縮した。残渣を CHCl₃ と H₂O との間に分配し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄) し、濾過し、濃縮して表題化合物を収率27% (1.5 g) で得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H)、4.42 (q, 2H)、2.85 (s, 3H)、1.43 (t, 3H)。

実施例 22

エチル 2-クロロ-4-フェニルピリミジン-5-カルボキシレート
2-ヒドロキシ-4-フェニルピリミジン-5-カルボキシレート (6 g、25 mmol) を用いたこと以外は、実施例 21 に記載のように表題化合物を調製した (5.5 g、収率18%)。融点45-47℃。

実施例 23

(32)

特表平11-512399

2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸

エチル-2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボキシレート (1.0 g、5 mmol) およびNaOH (0.24 g、6 mmol) のH₂O (30 ml) 溶液を室温で3時間攪拌した。溶液を6 N HClで酸性化し、得られた固体を濾過し、乾燥して表題化合物 (0.67 g、収率78%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.01 (s、1H)、2.75 (s、3H)。

実施例 2 4

2-クロロ-4-フェニルピリミジン-5-カルボン酸

2-クロロ-4-フェニルピリミジン-5-カルボキシレート (4.5 g、17 mmol) を用いたこと以外は、実施例 2 3に記載のように表題化合物を調製し、収率87% (3.9 g) を得た。融点105-110℃。

実施例 2 5

2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボニルクロライド

2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボン酸 (0.81 g、4.70 mmol)、塩化オキサリル (0.89 g、7.05 mmol) およびDMF (2 滴) のCH₂Cl₂ (23 ml) 溶液を室温、N₂下にて4時間攪拌した。溶液を濃縮し、蒸留して表題化合物 (0.55 g、収率61%) を得た。沸点90-100℃、1.3 mm/Hg。 ¹H NMR (CDCl₃) δ d 9.02 (s、1

H)、2.74 (s、3H)。

実施例 2 6

2-クロロ-4-フェニルピリミジン-5-カルボニルクロライド

2-クロロ-4-フェニルピリミジン-5-カルボン酸 (3.8 g、14 mmol) を用いたこと以外は、実施例 2 5に記載のように表題化合物を調製し、収率53%を得た。融点42℃。

実施例 2 7

2-クロロピリミジン-5-カルボニルクロライド

化合物を、文献 (Arukwe, J.Undhejm.K.Acta Chemica Scand., B40:764、1986 を参照) に記載されているように調製した。

(33)

特表平11-512399

実施例 2 8

エチルエトキシメチレン-4, 4, 4-トリフルオロアセトアセテート
4, 4, 4-トリフルオロアセトアセテート (46 g, 0.25 mol) オルトギ酸トリエチル (74 g, 0.50 mol) およびAc₂O (77 g, 0.75 mol) の溶液を120-140℃で7時間加熱した。混合液を濃縮し、蒸留して表題化合物を収率98% (58.6 g) で得た。沸点80-90℃、1.5 mm/Hg。

実施例 2 9

2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボニルクロライド
エチルエトキシメチレン-4, 4, 4-トリフルオロアセトアセテート (15 g, 62.5 mmol) およびトリフルオロアセトアミジン (12.6 g, 112.5 mmol) のEtOH (50 ml) 溶液をN₂下にて24時間加熱環流した。反応混合物を冷却し、濃縮した。

クロマトグラフィー (SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン) により、オイルとしてエチル-2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシレート (7.0 g、収率39%) を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.37 (s, 1H)、3.70 (q, 2H)、1.27 (t, 3H)。

EtOH(20 ml)およびH₂O (50 ml) 中のエチル-2, 4-ビス(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルボキシレート (5.0 g, 17 mmol) およびNaOH (0.72 g, 18 mmol) を室温で1時間攪拌した。溶液を酸性化 (HCl) し、得られた固体を濾過し、乾燥して2, 4-ビス(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-カルボン酸 (1.5 g、収率25%) を得た。融点59℃、¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.62 (s, 1H)。

所望の酸クロライドを、実施例 2 5に記載の方法と同様の方法で、2, 4-ビス(トリフルオロメチル)-ピリミジン-5-カルボン酸から収率44%で得た。沸点105℃ (1.5 mm/Hg)、¹H NMR (CDCl₃) δ 9.12 (s, 1H)。

実施例 3 0

2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸
2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライド

(34)

特表平11-512399

(2.1 g, 8.6 mmol) の H_2O (10 ml) 溶液を、 0°C 、 N_2 下にて0.5時間攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥して表題化合物 (1.91 g, 収率98%) を得た。融点 $232\sim 234^\circ\text{C}$ (分解)。

実施例 3 1

2-シアノ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライド
2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸 (2.80g, 12.4mmol) のTHF (50ml) 溶液に、 0°C にて Me_3N を加えた (5分間バブリングした)。反応物を 0°C にて0.25時間維持し、得られた固体を濾過して2-トリメチルアンモニウムクロライド-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸 (3.40g, 収率97%) を得た。融点 $120\sim 121^\circ\text{C}$ (分解)。

DMF (36.5ml) および H_2O (18.3ml) 中の2-トリメチルアンモニウムクロライド-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸 (3.62g, 12.7mmol) およびKCN (0.99g, 15.2mmol) の溶液を、室温、 N_2 下にて0.25時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、EtOAc (400ml) に溶解した。EtOAc層を H_2O ($4 \times 100\text{ml}$)、ブライン (100ml) で洗浄し、そして乾燥した (Na_2SO_4)。EtOAc層を濾過し、濃縮して2-シアノ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸 (2.03 g, 収率74%) を得た。融点 $148\sim 149^\circ\text{C}$ (分解)。

2-シアノ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸 (2.0g, 9.2mmol)、塩化オキサリル (1.4g, 11mmol) およびDMF (4滴) の CH_2Cl_2 (46ml) 溶液を、室温、 N_2 下にて0.75時間攪拌した。反応物を濃縮し、蒸留して (沸点 100°C 、1.5mm/Hg) 表題化合物 (1.8g, 収率82%) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.49 (s, 1H)。

実施例 3 2

2-フェニルピリミジン-5-カルボニルクロライド

エチル 3-N, N-ジメチルアミノ-2-ホルミルアクリレート (4.0g, 23mmol) (Arnold, Coll. Czech. Chem. Commun. 26:3051, 1961)、ベンズアミジン塩酸塩 (4.0g, 26mmol) およびナトリウム (0.65g, 28mmol) のEtOH (40ml) 溶液を、1時間加熱還流した。溶液を濾過し、濃縮し、残渣をEtOAcと希HCl (10%

(35)

特表平11-512399

）との間に分配した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮してエチル 2-フェニルピリミジン-5-カルボキシレート (4.0g、収率75%) を得た。融点 $>220^\circ\text{C}$ (分解)。

対応する 2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸を、実施例 23 に記載の方法と同様の方法で、エチル 2-フェニルピリミジン-5-カルボキシレートから出発して収率80% (0.35g) で調製した。融点 $>220^\circ\text{C}$ (分解)。

表題化合物を、実施例 25 に記載の方法と同様の方法で、2-フェニルピリミジン-5-カルボン酸から定量的収率で調製した。融点 135°C 。

実施例 33

エチル 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン -5-カルボキシレート

ジエチルエトキシメチレンマロネート (35.0g、162mmol)、トリフルオロアセトアミジン (18g、162mmol) および NaOEt (11.0g、162mmol) の EtOH (200ml) 溶液を、6 時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、 H_2O (48ml) を加えた。得られた固体を濾過し、 Et_2O (300ml) および H_2O (200ml) で洗浄し、乾燥して表題化合物 (21g、収率50%) を得た。融点 $>220^\circ\text{C}$ (分解) ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38, 4.16 (q, 2H) , 1.25 (q, 3H) 。

実施例 34

2-トリフルオロメチル-4-クロロピリミジン -5-カルボニルクロライド

エチル 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート (5.00g、19.4mmol) および NaOH (0.93g、23.3mmol) の H_2O (20ml) 溶液を、 60°C で15時間攪拌した。反応物を酸性化し (濃 HCl)、固体が形成し始めるまで濃縮した。固体を濾過し、乾燥して 2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸 (2.1g、収率53%) を得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.83 (s, 1H) 。

2-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸 (2.0g、10.4mmol)、 POCl_3 (32g、212mmol) および SOCl_2 (25g、212mmol) の溶液を 4

(36)

特表平11-512399

日間加熱還流した。反応物を濃縮し、蒸留（沸点90～95℃、1.5mm/Hg）して表題化合物（2.1g、収率81%）を得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H)。

実施例 3 5

2-クロロ-4-ペンタフルオロエチルピリミジン -5-カルボニルクロライド

EtOH (20ml) およびH₂O (45ml) 中のエチル2-ヒドロキシ-4-ペンタフルオロエチルピリミジン-5-カルボキシレート (4.0g、13mmol) およびNaOH (1.60g、39mmol) の溶液を、1時間加熱還流した。溶液を冷却し、酸性化（濃HCl）した。得られた固体を濾過し、乾燥して2-ヒドロキシ-4-ペンタフルオロエチルピリミジン-5-カルボン酸 (3.3g、収率98%) を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.90 (bs, 1H)、8.43 (s, 1H)。

2-ヒドロキシ-4-ペンタフルオロエチルピリミジン-5-カルボン酸 (3.33g、12.9mmol) のSOCl₂ (27.7g、233mmol) 溶液を0.5時間加熱還流した。次いで、POCl₃ (35.6g、233mmol) を反応混合物に加え、36時間加熱を続けた。反応混合物を濃縮し、蒸留（沸点80～85℃、1mm/Hg）して表題化合物 (1.2g、収率35%) を得た。¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H)。

実施例 3 6

4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル) ピリミジンカルボキサミド

EtOH (1.8ml) および水 (0.9ml) 中の2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3, 5-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド (0.10g、0.27mmol)、Mg₂O (0.024g、0.59mmol) および5%Pd/C (0.01g) の溶液を、室温、H₂ブランケット下にて2.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフ (SiO₂、9%EtOAc/ヘキサン) にかけて表題化合物 (0.05g、収率53%) を得た。融点189～190℃。

実施例 3 7

2-ジメチルアミノ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'- ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド

(37)

特表平11-512399

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3,5-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド (0.13g, 0.36mmol) およびジメチルアミン (0.10g, 2.20mmol) のMeOH溶液を、室温にて3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、クロマトグラフ (SiO₂, 5%EtOAc/ヘキサン) にかけて表題化合物 (0.022g, 収率16%) を得た。融点163~164℃。

実施例 3 8

2-トリエチルアンモニウムクロライド-4-トリフルオロメチル-5-N-(3',5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド
2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3',5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド (0.10g, 0.27mmol) およびトリエチルアミン (0.027g, 0.27mmol) の乾燥THF溶液を、24時間攪拌した。固体を濾過し、Et₂Oで洗浄し、乾燥して表題化合物 (0.031g, 収率24%) を得た。融点158~159℃。

実施例 3 9

2-クロロ-4-メチル-5-N-[3',5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジンカルボキサミド
2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-カルボニルクロライド (0.10g, 0.53mmol)、3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (0.12g, 0.53mmol) およびAmberlyst A-21樹脂 (0.01g) のEtOAc (5.3ml) 溶液を、室温にて1時間攪拌した。溶液を濾過し、濃縮し、クロマトグラフ (SiO₂, 10%EtOAc/ヘキサン) にかけて表題化合物 (0.17g, 収率84%) を得た。融点156~157℃。

実施例 4 0

2,4-ジクロロ-5-N-[3',5'-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-5-カルボキサミド
2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボニルクロライド (0.10g, 0.40mmol) および3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン (0.10g, 0.45mmol) を用いたこと以外は、実施例 1 に記載のように表題化合物を調製し、化合物を収率61% (0.12g) で得た。融点144~145℃。

(38)

特表平11-512399

実施例 4 1

2, 4-ジクロロ-5-N-[3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド

2, 4-ジクロロピリミジン-5-カルボニルクロライドを用いたこと以外は、実施例 1 に記載のように表題化合物を調製し、化合物を収率97% (0.28g) で得た。融点104~105℃。

実施例 4 2

2-シアノ-4-トリフルオロメチル-5-N-[3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボキサミド

2-シアノ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライド (0.11g, 0.46mmol) を用いたこと以外は、実施例 1 に記載のように表題化合物を調製し、化合物を収率96% (0.19g) で得た。融点146~147℃。

実施例 4 3

2-クロロ-4-フェニル-5-N-[3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジンカルボキサミド

2-クロロ-4-フェニルピリミジン-5-カルボニルクロライド (0.10g, 0.40mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリン (0.08g, 0.40mmol) およびEt₃N (0.04g, 0.40mmol) のEtOAc溶液を、室温にて2時間攪拌した。溶液を濃縮し、クロマトグラフ (SiO₂, 5%EtOH/CHCl₃) にかけて表題化合物 (0.08g, 収率45%) を得た。融点154℃。

実施例 4 4

2-ヒドラジノ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジン-5-カルボキサミド

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ジクロロフェニル)ピリミジンカルボキサミド (0.10g, 0.27mmol) およびヒドラジン (0.009g, 0.54mmol) のTHF溶液を、N₂下、室温にて14時間攪拌した。溶液を濾過し、濃縮し、クロマトグラフ (SiO₂, 20%EtOAc/ヘキサン) にかけて表題化合物 (0.08g, 収率79%) を得た。¹H NMR(アセトン-d₆) δ 10.08 (bs, 1H)、9.64 (bs, 1H

(39)

特表平11-512399

)、8.89 (s, 1H)、7.80 (s, 2H)、7.24 (s, 1H)、2.79 (bs, 2H)。

実施例 4 5

2-[N-(1-アミノシトラコンアミド)]-4-トリフルオロメチル-
5-[N-(3',5'-ジクロロフェニル)]-ピリミジン-5-カルボキサミド
2-ヒドラジノ-4-トリフルオロメチル-5-[N-(3',5'-ジクロ
ロフェニル)ピリミジンカルボキサミド (0.08g, 0.21mmol) および無水シトラ
コン酸 (0.024g, 0.21mmol) のCHCl₃ (2.1ml) 溶液を、N₂下にて24時間加熱還流
した。溶液を濃縮し、クロマトグラフ (SiO₂, 33%EtOAc/ヘキサン) にかけて
表題化合物 (0.06g, 収率62%) を得た。融点182~183℃。

実施例 4 6

2-フェニルアミノ-4-トリフルオロメチル-5-N-
(3',5'-ジクロロフェニル)-ピリミジン-5-カルボキサミド
2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3',5'-ジクロロフェ
ニル)ピリミジンカルボキサミド (0.10g, 0.27mmol) およびアニリン (0.06g,
0.59mmol) の乾燥THF (2.7ml) 溶液を、室温、N₂下にて18時間攪拌した。反応混
合物を濾過し、濃縮し、クロマトグラフ (SiO₂, 50%CHCl₃/ヘキサン) につ
けて表題化合物 (0.10g, 収率91%) を得た。融点228~229℃。

実施例 4 7

メチル5-クロロ-6-メチル-2-ピラジンカルボキシレート
メチル4,5-ジヒドロ-6-メチル-5-オキソ-2-ピラジンカルボキシ
レート (M. Mano, T. Seo, K. Imai, Chem. Pharm. Bull 10:3057-3063, 1980)
のDMF (20ml) 溶液に、POCl₃ (20ml) を加えた。反応物を0.5時間還流し、次い
で氷に注いだ。水層をCHCl₃で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、そして濃縮した。残渣
をクロマトグラフ (SiO₂, CHCl₃) にかけて表題化合物 (2.34g, 収率52%) を得
た。融点49~50℃。

実施例 4 8

5-クロロ-6-メチル-2-ピラジンカルボン酸
メチル5-クロロ-6-メチル-2-ピラジンカルボキシレート (0.16g, 0.8

(40)

特表平11-512399

6mmol)、 K_2CO_3 (0.31g、2.18mmol) および H_2O の混合物を、室温で2時間撹拌した。反応物を濾過し、酸性化(20% HCl)し、得られた固体を集めて表題化合物(0.057g、収率39%)を得た。融点116~117℃。

実施例 4 9

2-クロロ-5-N- (ビストリフルオロメチルアニリン)

ピラジンカルボキサミド

ピリミジンカルボニルクロライドの代わりに2-クロロ-5-ピラジンカルボニルクロライド(0.1g、0.57mmol)を用いたこと以外は、実施例1に概説した手順と同様の手順を用いて表題化合物を収率51%(0.08g)で得た。融点101~102℃。

実施例 5 0

2-トリメチルアンモニウムクロライド-4-トリフルオロメチル

-5-ピリミジンカルボン酸

2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸(6.0g、27mmol) および過剰のトリメチルアミンのTHF(60ml)溶液を、5分間撹拌した。固体を濾過し、乾燥して表題化合物(7.1g、収率97%)を得た。 1H NMR($DMSO-d_6$) δ 9.19 (s, 1H)、2.72 (s, 9H)。

実施例 5 1

2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジンカルボン酸

2-トリメチルアンモニウムクロライド-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジンカルボン酸(4.3g、15mmol)、 KF (1.8g、30mmol)、 DMF (40ml) および H_2O (20ml)の混合物を、0.5時間撹拌した。混合物を濃縮し、酸性化し、 Et_2O で抽出した。 Et_2O 層を濃縮して表題化合物(1.6g、収率47%)を得た。 1H NMR($DMSO-d_6$) δ 9.41 (s, 1H)。

実施例 5 2

2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-5-

ピリミジンカルボニルクロライド

2-フルオロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸(1.5g、

(41)

特表平11-512399

7.1mmol)、塩化オキサリル (1.0g, 8mmol) およびDMF (2滴) のCH₂Cl₂ (30ml) 溶液を用いたこと以外は、実施例25に記載のように表題化合物を調製し、収率75% (1.2g) で得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.42 (s, 1H)。

実施例53

2-フルオロ-4-トリフルオロメチル-5-N-[3', 5'-ビス
(トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジンカルボキサミド
2-フルオロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライド (0.05g, 0.22mmol) および3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリン (45mg, 0.2mmol) のEtOAc (2ml) 溶液を用いたこと以外は、実施例1に記載のように表題化合物を調製し、収率22% (0.02g) で得た。融点133~135℃。

実施例54

2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジンカルボニルクロライド
2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボン酸 (1.5g, 7.1mmol) および塩化オキサリル (1.0g, 8mmol) のCH₂Cl₂ (30ml) 溶液を用いたこと以外は、実施例25に記載のように表題化合物を調製し、収率70% (1.1g) で得た。¹H NMR(CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H)。

実施例55

組み合わせ化学技術による代表的化合物の合成

本実施例は、組み合わせ化学による本発明の代表的なクラスの化合物の合成を例示する。本実施例には特定のクラスの化合物が例示されるが、以下の手順は本発明の他の化合物を合成するのに使用され得ることが理解されるべきである。

96ウェル1mlプレートのウェル2~11 (列1および12はコントロールとして開放されている) に、5mgのAmberlyst 21樹脂、0.2mlのEtOAcおよび22.4μmolの80の異なるアミン誘導体を加えた。次いで、各ウェルに、25.0μmolの適切な5-カルボニルクロライド (例えば、2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリミジン-5-カルボニルクロライド) を加えた。96ウェルプレートを、0.3時間超音波処理し、50μLのH₂Oを各ウェルに加えた。プレートをさらに0.25時間超音波処理し、各ウェルからEtOAc層を取り除き、濃縮して80の別個の化合物を得た。薄

(42)

特表平11-512399

層クロマトグラフィー、HPLCおよびGC/MS分析は、所望の化合物が>90%の純度で生成したことを示した。このアプローチは、調製される各置換ピリミジンの多数の誘導体を生成するのに使用され得、そして異なる5-カルボニルピリミジンそれぞれの160を超える誘導体をルーチンで調製するのに使用され得る。

実施例 5 6

NF κ BおよびAP-1の活性化の阻害

A. NF κ Bアッセイ

ルシフェラーゼ発現を駆動する最小SV-40プロモーターに融合したNF κ B結合部位 (MHCプロモーター由来) を含有する安定なヒトJurkat T細胞を本実験で用いた。細胞を、2~3日毎に 3×10^5 細胞/mLに分割した (対数増殖期における細胞増殖を維持するために細胞濃度は 1×10^6 細胞/mLを超えてはならない)。これらの細胞を計数し、10%Serum-Plusを含有する新鮮な培地に 1×10^6 細胞/mLの密度で再懸濁し、そして実験を開始する18時間前に96ウェル丸底プレートに播種した (1ウェルあたり200 μ L)。

次いで、ジメチルスルホキシド (3.3、0.33および0.03 μ g/mL) に溶解した本発明の化合物を、細胞を含む96ウェルプレートに添加し、そしてプレートを37℃で0.5時間インキュベートする。次いで、50 ng/mLのホルボール12-ミリスチン酸-13-酢酸 (PMA) および1 μ g/mLのフィトヘマグルチニン (PHA) を各ウェルに添加し、そして細胞を37℃で5時間さらにインキュベートした。プレートを2200RPMで、室温にて3分間遠心分離し、次いで培地を取り除いた。各ウェルに60 μ Lの細胞溶解緩衝液を添加し、そしてプレートを室温で0.25時間放置した。次いで、40 μ Lの各細胞抽出物を黒色96ウェルプレートに移し、そして50 μ Lのルシフェラーゼ基質緩衝液を添加した。発光を、Packard TopCountを用いて直ちに測定した。

B. AP-1アッセイ

AP-1について、アッセイを、コラゲナーゼプロモーター駆動ルシフェラーゼ発現を駆動するコラゲナーゼプロモーターを含む安定なJurkat T細胞を用いることを除いて、NF κ Bについて上述したように行った。さらに、用いたPMAの濃度は5 ng/mLであった。

C. 結果

本発明の代表的な化合物である、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ビストリフルオロメチルフェニル)ピリミジンカルボキサミドついでの上記のアッセイの結果を、コントロールに対する%阻害として図3に示す。この図はまた、転写に対する影響を示すコントロール細胞株としてこのアッセイで用いたβ-アクチンの活性を示す。β-アクチン活性が欠失したことにより、転写因子AP-1およびNFκBに対する試験化合物の選択性が証明される。

IC₅₀'sとして表した、さらなる試験化合物についてのこれらのアッセイの結果を、以下の表2に要約する。

表 2

<u>試験化合物</u> <u>(実施例番号)</u>	<u>NFκB/AP-1</u> <u>IC₅₀ (μM)</u>
1	0.03
2	0.75
6	0.8
8	6.0
10	1.0
11	5.0
12	0.4
13	5.0
15	0.8
39	0.075
41	0.6
42	>10
43	0.5
45	2.0

この実験の結果に基づいて、本発明の代表的な化合物は、遺伝子転写に参与する転写因子（すなわち、NFκBおよびAP-1）の活性化を阻害することに有効であり、それゆえ、例えば、免疫抑制剤としての有用性を有することが見出された。

実施例 5 7

サイトカインの阻害

PMA/PHA誘導性サイトカイン産生に対する化合物の効果を決定するために、実施例56のNFκB(IL-8について)およびAP-1(IL-2について)のいずれかのレポーター遺伝子アッセイから上清を回収し、そして保存した。上清中のサイトカインレベル(25~50μLのアリコート)をELISAにより決定した。本発明の代表的な化合

(44)

特表平11-512399

物である、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ビストリフルオロメチルフェニル)ピリミジンカルボキサミドについての本実験の結果を図4に示す(コントロールに対する%として表す)。

実施例 5 8

代表的な化合物のインビボ活性

マウス膝窩リンパ節(PLN)アッセイは、ヒト移植拒絶のブロックにおける化合物の活性を予測する移植片対宿主のモデルである。オキサゾロン(oxazolone)に対する遅延型過敏応答は、標準的な接触感受性モデルである。これらの両モデルを日常的に用いて、臨床的に用いられている化合物を評価する。例えば、シクロスポリンおよびシクロホスファミドはこれらのモデルで活性であり、そして臨床的に用いられている(Morrisら、Transplantation Proceedings 22(Suppl. 1)110-112, 1990)。

A. 膝窩リンパ節モデル

脾臓をドナーBALB/cマウスから取り除き、そして脾臓細胞を単離し、次いで照射して(3,000rad)ドナー細胞増殖を防いだ。洗浄および細胞密度の調節後、 2.5×10^6 の細胞を、C3Hマウスの左後足趾に皮下注射した。4日目にマウスを屠殺し、そして左膝窩リンパ節(PLN)の重量を計測した。

実施例1の化合物である、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3', 5'-ビストリフルオロメチルフェニル)ピリミジンカルボキサミドを、足趾注射(0日目)の1日前に開始して、4日目まで腹腔内注射により毎日1回投与した。使用の直前に化合物をガラス-テフロンホモジナイザーを用いて5 mg/mLの濃度で0.25%のメチルセルロース(Sigma)中に懸濁した。10、20および30mg/kgの用量に

ついて、ストック溶液の適切な希釈液を作製して、0.1 mL/10g体重を腹腔内注射により投与した。

図5に示す本実験の結果は、本発明の代表的な化合物が、同種抗原誘導性PLN増殖の用量依存的な抑制を引き起こすことを実証する。この化合物の最低用量(10 mg/kg)は、52%の増殖の阻害を生じ、一方シクロスポリンAは、12mg/kgで35%の阻害を生じた。

B. 遅延型過敏研究

0 日目に、オキサゾロン(100 μ L の 3 % 溶液)をマウスの剃毛した腹部に塗付した。7 日目に、オキサゾロンの抗原投与塗付を右耳の周りに(10 μ L)適用した。実施例 1 の化合物である、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-N-(3, 5-ビストリフルオロメチルフェニル)ピリミジンカルボキサミドを、腹腔内注射により 2 日目～7 日目に投与した。これは使用の直前にガラス-テフロンホモジナイザーを用いて 0.25% のメチルセルロース (Sigma) 中に懸濁することによって調製した。各用量について、0.1 mL/10 g 体重の懸濁液を投与した。化合物はその研究についての最高濃度で調製し、そしてストック溶液の適切な希釈液を、0.1 mL/10 g 体重が投与されるように作製した。24 時間後、右耳対左耳の厚さの差異を測定した。本実験の結果を以下の表 3 に示す。

表 3
オキサゾロンへの DTH 応答に対する効果

化合物	用量 (mg/kg)	右-左 耳 (平均 \pm SEM)	P 値 (対 ビヒクル)
ビヒクルのみ	—	0.30 \pm 0.02	—
試験 Cpd	10 (i.p.)	0.27 \pm 0.01	0.163
試験 Cpd	30 (i.p.)	0.13 \pm 0.02	<0.001*
シクロホスファミド	50 (i.p.)	0.08 \pm 0.01	<0.001

* 1 体の動物は研究中に死亡した。

試験化合物 (30 mg/kg i.p.) およびシクロホスファミド (50 mg/kg i.p.) は、それぞれ 56% および 73%、でオキサゾロンに対する遅延型応答を有意に減じた。

本発明の特定の実施態様を例示の目的で本明細書中に記載したが、種々の改変が本発明の意図および範囲から逸脱することなく作製され得ることが認識される。

(46)

特表平11-512399

【図 1】

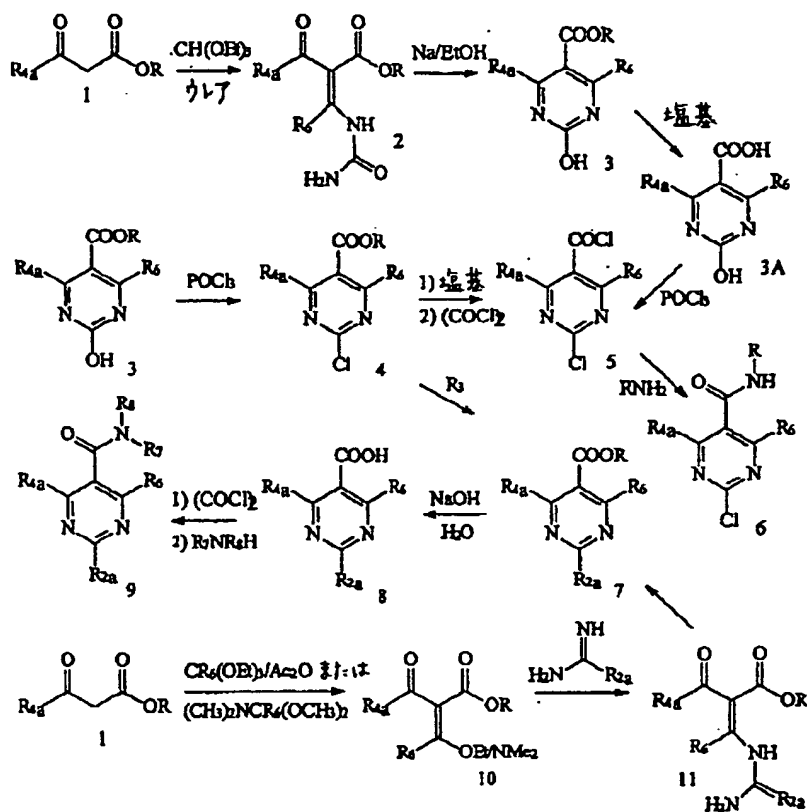


Fig. 1

(47)

特表平11-512399

【图 2】

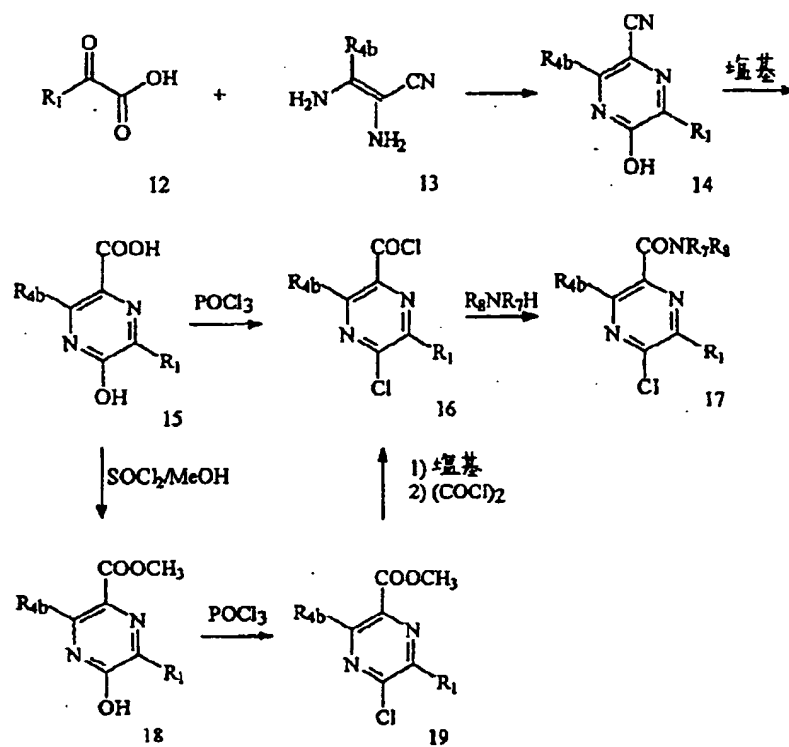


Fig. 2

(48)

特表平11-512399

【図 3】

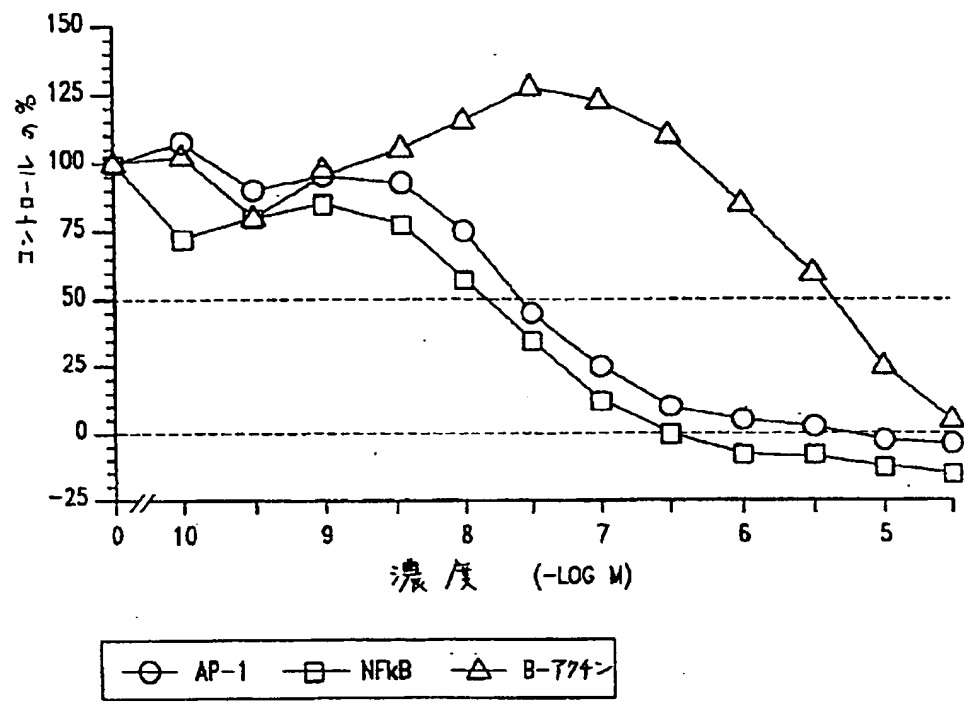


Fig. 3

(49)

特表平11-512399

【図4】

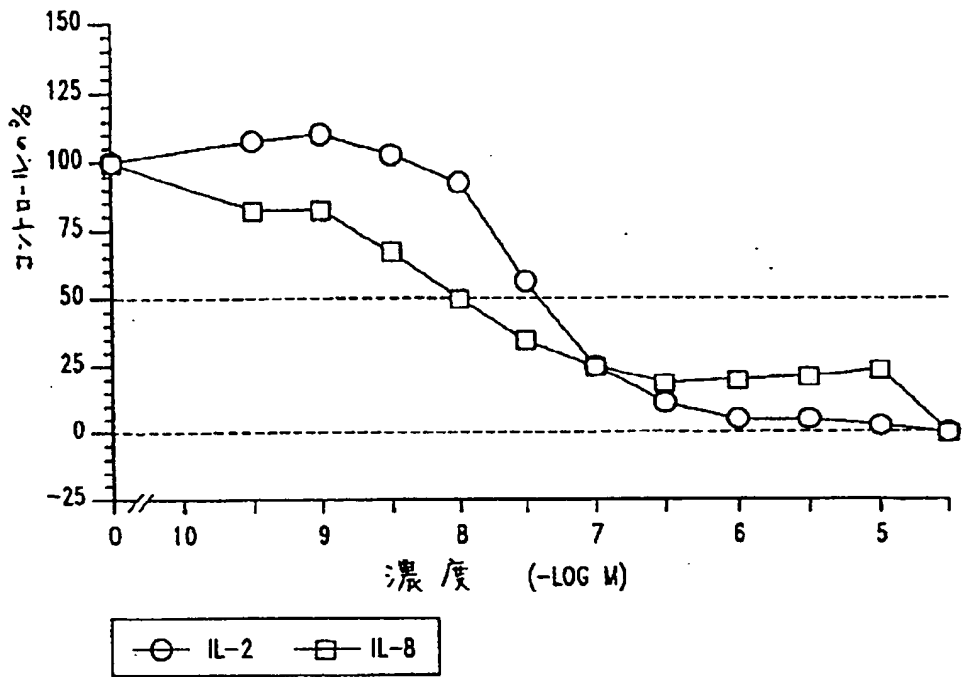


Fig. 4

(50)

特表平11-512399

【図 5】

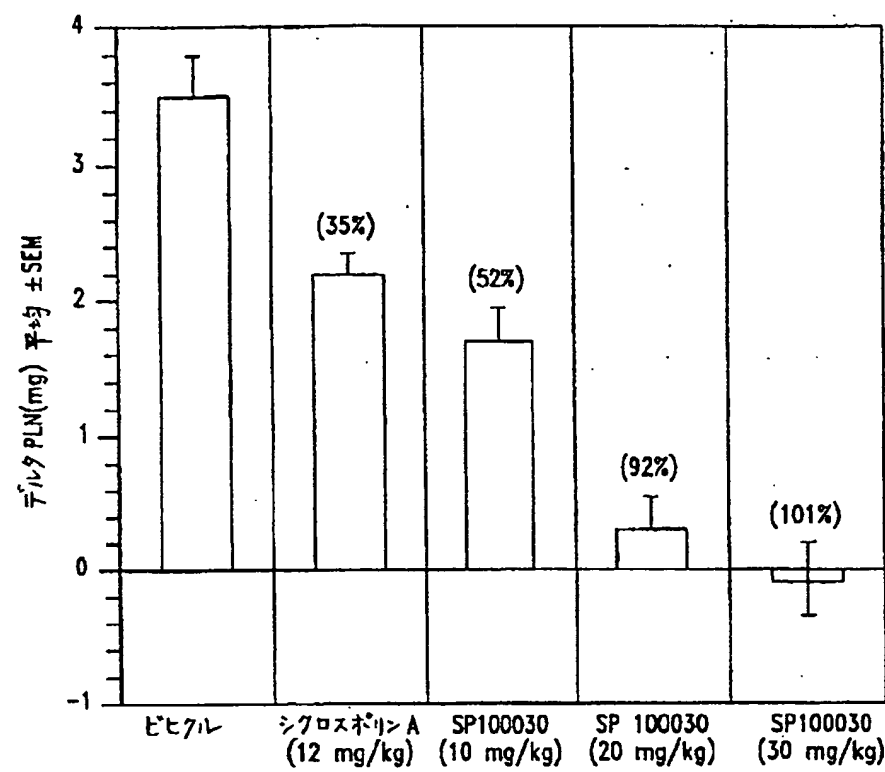


Fig. 5

(51)

特表平11-512399

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US96/15108		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D239/30 C07D239/28 C07D239/42 C07D241/24 C07D239/34 A61K31/505 A61K31/495		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BE,A,489 416 (ROCHE) 3 June 1949 see claims; examples 6-10 ---	1-3,20, 34
A	EP,A,0 569 912 (HOECHST) 18 November 1993 see the whole document ---	1,7, 20-25
A	DE,A,32 05 638 (HOECHST) 25 August 1983 see page 28 - page 29; claims; examples 101-113; table 1 ---	1,7, 20-25
A	DE,A,29 86 461 (DELALANDE) 23 August 1979 see page 36 - page 49 --- -/-	1
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may show doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 December 1996		Date of mailing of the international search report 10.01.97
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5813 Patristaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Francois, J

(52)

特表平11-512399

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US96/15108

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,3 517 010 (DONG H. KIM ET AL.) 23 June 1970 see column 1 - column 7 ---	1,34
A	US,A,3 517 009 (DONG H. KIM) 23 June 1970 see column 1 - column 6 ---	1,34
A	FR,A,2 139 411 (CIBA-GEIGY) 5 January 1973 see claims ---	1-3
P,X	WO,A,95 25723 (AGREVO UK) 28 September 1995 see the whole document ---	1,7,20, 25
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 19, 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 170451j, page 726; column 2; XP002021900 see abstract ---	1,34
A	& JP,A,63 107 966 (FUJISAWA) 12 May 1988 ---	1,34
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 110, no. 9, 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 75558m, page 660; column 2; XP002021901 see abstract ---	1,7,20, 25
A	& JP,A,63 198 670 (DAICEL CHEMICAL IND.) 17 August 1988 ---	1,7,20, 25
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 5, 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 2621h, page 267; XP002021902 see abstract ---	1,7,20, 25
A	& JP,A,01 180 804 (DAICEL CHEM. IND.) 18 July 1989 ---	1,7,20, 25
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 5, 1990 Columbus, Ohio, US; abstract no. 50609g, page 269; XP002021903 see abstract ---	1,7,20, 25
A	& JP,A,01 180 805 (DAICEL CHEM. IND.) 18 July 1989 ---	1,7,20, 25

-/--

(53)

特表平11-512399

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US96/15108

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRYCHINICA THERAPEUTICA., vol. 17, no. 5, 1982, PARIS FR, pages 437-444, XP002021899 P.DOSTERT ET AL.: "STUDIES ON THE NEUROLEPTIC BENZAMIDES" see page 437 - page 443 ---	1,34-36
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 3, 1978 Columbus, Ohio, US; abstract no. 22973p, page 644; column 1; XP002021907 see abstract	1,20,34, 36
A	& JP.A.07 783 679 (YAMANOUCI PHARMA.) 12 July 1977 -----	1,20,34, 36

(54)

特表平11-512399

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US96/15108

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
BE-A-489416		NONE	
EP-A-569912	18-11-93	AU-A- 3855493 JP-A- 6832784 ZA-A- 9383373	18-11-93 08-02-94 09-12-93
DE-A-3285638	25-08-83	NONE	
DE-A-2906461	23-08-79	FR-A- 2417586 FR-A- 2457286 AU-B- 526298 AU-A- 4439279 BE-A- 874266 CA-A- 1096868 CH-A- 639878 GB-A,B 2814984 JP-A- 54130585 LU-A- 80937 NL-A- 7901333 SE-B- 446450 SE-A- 7901493 US-A- 4250178	14-09-79 19-12-80 06-01-83 19-07-79 20-08-79 03-03-81 31-10-83 05-09-79 09-10-79 29-10-79 23-08-79 15-09-86 22-08-79 10-02-81
US-A-3517010	23-06-70	NONE	
US-A-3517009	23-06-70	NONE	
FR-A-2139411	05-01-73	CH-A- 549339 DE-A- 2222729 NL-A- 7206347 US-A- 3845055	31-05-74 16-11-72 14-11-72 29-10-74
WO-A-9525723	28-09-95	AU-A- 1898195 ZA-A- 9502205	09-10-95 31-10-95

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (July 1993)

(55)

特表平11-512399

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 239/42

C 0 7 D 239/42

Z

241/24

241/24

241/34

241/34

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, I S, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72) 発明者 ゴールドマン, マーク イー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130,
サンディエゴ, コルテ デ ラ フォンダ
4372

(72) 発明者 ガヨ, レア エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92129,
サンディエゴ, マニックス ロード
12555

(72) 発明者 ランゾナーフォン, リン ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130,
サンディエゴ, カーウッド コート 4209

(72) 発明者 バランキ, モーギー エス. エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92024,
エンシニタス, クレスト ドライブ 602

(72) 発明者 サリバン, ロバート ダブリュー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92054,
オーシャンサイド, マウンテン ビスタ
ウェイ 2035

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.